

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年2月2日 (02.02.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/011615 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 45/00, 31/192, A61P 3/10, 43/00 (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/013995
- (22) 国際出願日: 2005年7月26日 (26.07.2005) (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PI, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2004-218736 2004年7月27日 (27.07.2004) JP (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木 伸宏 (SUZUKI, Nobuhiro) [JP/JP]; 〒3004293 茨城県つくば市和台10番地 武田薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 鈴木 正美 (SUZUKI, Masami) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 浅川 智子 (ASAKAWA, Tomoko) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 片岡 修 (KATAOKA, Osamu) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDY FOR DIABETES

(54) 発明の名称: 糖尿病治療剤

(57) Abstract: A remedy for diabetes with secondary sulfonylurea failure which contains a GPR40 agonist. Namely, a remedy for diabetes with secondary sulfonylurea failure capable of exerting excellent effects of secreting insulin and lowering the blood glucose level even on diabetic patients on whom sulfonylurea compounds or rapidly acting insulin secretion promoters can exert no insulin secretion effect and thus a sufficient hypoglycemic effect cannot be established.

(57) 要約: 本発明は、GPR40アゴニストを含有してなるスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤に関する。本発明によれば、スルフォニルウレア化合物や速効性インスリン分泌促進薬ではインスリン分泌効果が得られず、したがって十分な血糖低下効果が得られない糖尿病患者においても、優れたインスリン分泌効果および血糖低下効果を奏するスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤が提供される。

WO 2006/011615 A1

明細書

糖尿病治療剤

技術分野

本発明は、GPR40アゴニストを含有してなるスルフォニルウレア 2 次無効糖尿病
5 治療剤に関する。

背景技術

スルフォニルウレア化合物（以下、SU剤と略記することがある）は、経口血糖
低下剤の第一選択薬として汎用されている。しかしながら、SU剤を糖尿病患者に
連続投与した場合に十分な血糖低下効果が得られないという状態、すなわち、ス
10 ルフォニルウレア 2 次無効（Sulfonylurea secondary failure）が引き起こされ
る。

スルフォニルウレア 2 次無効糖尿病患者においては、SU剤投与による治療効果
を期待できないため、インスリン製剤による治療がなされている。

一方、GPR40アゴニストは、糖尿病治療薬などとして有用であることが知られて
15 いる（例えば、下記特許文献1～5参照）。

特許文献 1：国際公開第W003/099793号パンフレット

特許文献 2：国際公開第W02004/022551号パンフレット

特許文献 3：国際公開第W02004/041266号パンフレット

特許文献 4：国際公開第W02004/106276号パンフレット

20 特許文献 5：国際公開第W02005/051890号パンフレット

発明の開示

本発明の目的は、スルフォニルウレア化合物や速効性インスリン分泌促進薬で
はインスリン分泌効果が得られず、したがって十分な血糖低下効果が得られない
糖尿病患者においても、優れたインスリン分泌効果および血糖低下効果を奏する
25 スルフォニルウレア 2 次無効糖尿病治療剤を提供することである。

本発明者らは、鋭意研究した結果、GPR40アゴニストがスルフォニルウレア 2 次
無効糖尿病治療剤として有用であることを初めて見出し、本発明を完成するに至
った。

すなわち、本発明は

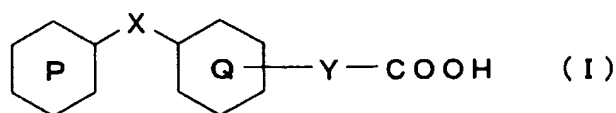
1) GPR40アゴニストを含有してなるスルフォニルウレア 2 次無効糖尿病治療剤
(以下、本発明の剤と略記することがある) ;

2) スルフォニルウレア 2 次無効がスルフォニルウレア化合物に起因する前記
1) 記載の剤 ;

5 3) スルフォニルウレア 2 次無効が速効性インスリン分泌促進薬に起因する前記
1) 記載の剤 ;

4) GPR40アゴニストが芳香環およびカチオンを放出する基を含有する化合物であ
る前記 1) 記載の剤 ;

5) GPR40アゴニストが式 :



[式中、環 P は置換基を有していてもよい芳香環を、環 Q は $-Y-COOH$ 以外
にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、X および Y は独立してスペーサー
を示す] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグである前記
1) 記載の剤 ;

15 6) スルフォニルウレア 2 次無効糖尿病治療剤の製造のための、GPR40アゴニスト
の使用 ;

7) 哺乳動物に対して、GPR40アゴニストの有効量を投与することを特徴とする、
該哺乳動物におけるスルフォニルウレア 2 次無効糖尿病の治療方法 ;
などに関する。

20 本発明のスルフォニルウレア 2 次無効糖尿病治療剤は、スルフォニルウレア化
合物や速効性インスリン分泌促進薬ではインスリン分泌効果が得られず、したが
って十分な血糖低下効果が得られない糖尿病患者においても、優れたインスリン
分泌効果および血糖低下効果を奏する。

25 さらに、現在、スルフォニルウレア 2 次無効糖尿病治療剤として用いられてい
るインスリン製剤と比較した場合、本発明の剤は、インスリン製剤投与 (特に長
期投与) 時に誘発される副作用 (例、血管合併症、低血糖) がない、安全な医薬
である。

さらに、現在、インスリン製剤による治療を受けているスルフォニルウレア 2

次無効糖尿病患者に対して、本発明の剤を投与することにより、インスリン製剤の投与量を低減することができる。

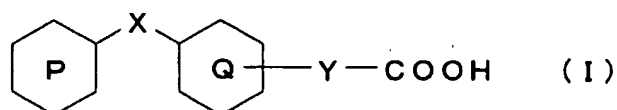
発明を実施するための最良の形態

本明細書中、GPR40アゴニストとは、GPR40受容体に対してアゴニスト活性（活性化作用）を有する化合物であればよい。該化合物は、ペプチド性または非ペプチド性のいずれであってもよいが、非ペプチド性のものが好ましい。

また、GPR40アゴニストは、GPR40受容体に対するアゴニスト活性が保持されている限り、その形態が生体内への投与前後で異なってもよい。すなわち、GPR40アゴニストは、生体内での代謝を受けて構造変化体となった後にGPR40受容体に対するアゴニスト活性を有する「活性代謝物」であってもよい。さらに、GPR40アゴニストは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により活性体に変化する「プロドラッグ」であってもよい。

GPR40アゴニストの具体例としては、以下の（１）～（７）が挙げられる。

（１）W02004/041266に記載された芳香環およびカチオンを放出する基を含有する化合物、好ましくは芳香環を含有するカルボン酸またはその誘導体、さらに好ましくは式：



〔式中、環Pは置換基を有していてもよい芳香環を、環Qは－Y－COOH以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、XおよびYは独立してスペーサーを示す〕で表される化合物（以下、化合物（I）と略記することがある）もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

環P及び環Qで示される芳香環としては、例えば芳香族炭化水素環および芳香族複素環が挙げられる。

該芳香族炭化水素環としては、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環などの炭素数6ないし14の芳香族炭化水素環が用いられる。

該芳香族複素環としては、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員の単環、2環又は3環式芳香族複素環が用いられる。該芳香族複素環としては、例えば、

チオフェン、フラン、オキサゾール、ベンゾ [b] チオフェン、ベンゾ [b] フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジンなどの芳香族複素環、又はこれらの環が1又は2個の芳香環（例、
10 ベンゼン環）と縮合して形成された環等が用いられる。

前記環Pおよび前記環Qが有していてもよい置換基としては、例えば、オキシ基；ハロゲン原子； C_{1-3} アルキレンジオキシ基；ニトロ基；シアノ基；エステル化されていてもよいカルボキシ基；置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基；置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基；置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基；置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；ヒドロキシ基；メルカプト基；置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基；ホルミル基；置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基；置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルカルボニル基； C_{1-6} アルキルスルホニル基； C_{1-6} アルキルスルフィニル基；ホルミルアミノ基；置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基；置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルカルボニルアミノ基；置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基；置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基；置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基；置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ基；置換されていてもよいモノ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基；置換されていてもよいジ- C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基；スルホ基；スルファモイル基；スルフィナモイル基；スルフェナモイル基；置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環カルボニル基；置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ

- 基；置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基；置換されていてもよい C_{6-14} アリールチオ基；置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルチオ基；置換されていてもよい C_{6-14} アリールカルボニル基；置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルカルボニル基；置換されていてもよい C_{6-14} アリールカルボニル
- 5 アミノ基；置換されていてもよい C_{6-14} アリールカルボニルオキシ基；置換されていてもよいモノー又はジ- C_{6-14} アリールカルバモイルオキシ基；置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基；置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルフィニル基；置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基；置換されていてもよい芳香族複素環オキシ基；置換されていてもよい C_{6-14}
- 10 アリール基；置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル基；置換されていてもよい C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニル基；置換されていてもよい複素環基；チオカルバモイル基；置換されていてもよいカルバモイル基；置換されていてもよいアミノ基；などが挙げられる。これら置換基の数は、好ましくは1ないし3個である。
- 15 XおよびYで示されるスペーサーとしては、例えば置換基を有していてもよいアルキレン基（好ましくは C_{1-13} アルキレン基）または置換基を有していてもよいアルケニレン基（好ましくは C_{2-13} アルケニレン基）で、該アルキレン基または該アルケニレン基の中の-C-が-O-、-N-または-S-で置換されていてもよい基などが用いられる。ここで、アルキレン基またはアルケニレン基の中
- 20 の-C-が-O-、-N-または-S-に置換される位置は、該アルキレン基または該アルケニレン基の末端または鎖中の何れであつてもよい。
- また、「アルキレン基」または「アルケニレン基」の置換基としては、例えば C_{1-6} アルキル基、オキソ基、 C_{6-14} アリール基（例、フェニル）などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。
- 25 化合物（I）の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニ

ウム塩；アンモニウム塩などが挙げられる。

- 有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N，N－ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

- 有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リシン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

- 化合物（I）のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。

- 化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5－メチル－2－オキソ－1，3－ジオキソレン－4－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert－ブチル化された化合物等）；化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；化合物（I）のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（I）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、

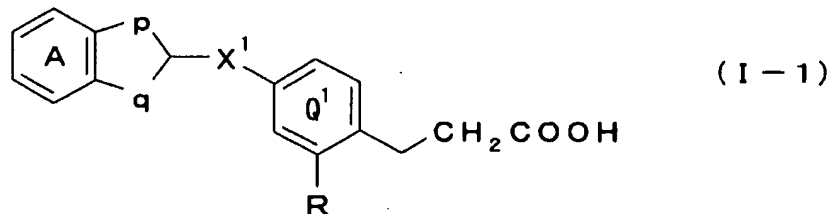
ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等) ; 等
 5 が挙げられ、なかでも化合物(I)のカルボキシ基がメチル、エチル、tert-ブチルなどのC₁-₆アルキル基でエステル化された化合物が好ましく用いられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で
 10 化合物(I)に変化するものであってもよい。

化合物(I)の好適な例としては、以下の化合物(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)が挙げられる。

化合物(I-1)

15 式



[式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Q¹は置換基を有していてもよいベンゼン環を、X¹はアルキレン基以外のスペーサーを、pおよびqは独立して結合手または置換基を有していてもよい炭素数1ないし4の炭素鎖を、
 20 Rは水素原子または置換基を示す。]で表される化合物。

化合物(I-1)の中でも、環Aが1)ハロゲン原子、2)C₁-₆アルキル基、3)C₁-₆アルコキシ基、4)ハロゲン原子、C₁-₆アルキル基またはC₁-₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₆-₁₄アリール基(好ましくはフェニル)、5)C₆-₁₄アリールオキシ基(好ましくはフェノキシ)、およ
 25 び6)C₇-₁₆アラルキルオキシ基(好ましくはベンジルオキシ、フェニルエチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、フェニルブチルオキシ)から選ばれる1

ないし 3 個の置換基を有していてもよいベンゼン環；

環 Q^1 がハロゲン原子および $C_1 - 6$ アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよいベンゼン環；

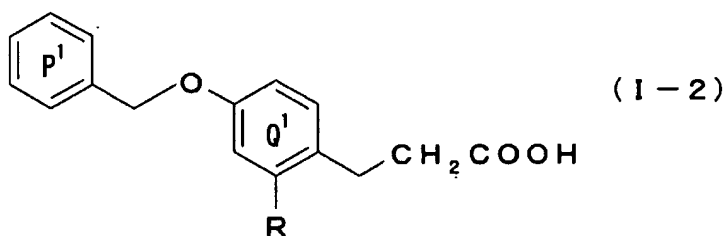
X^1 が酸素原子；

5 p および q が、独立して、結合手または $C_1 - 4$ アルキレン；かつ

R が水素原子である化合物が好ましい。

化合物 (I-2)

式



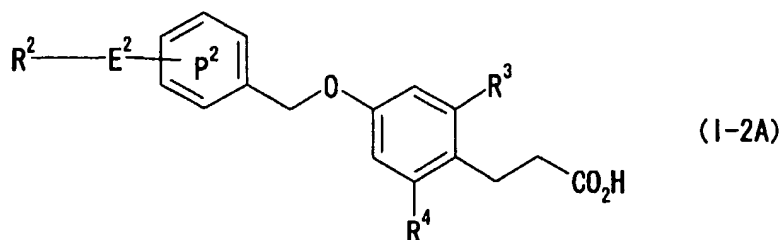
10 (式中、環 P^1 はベンゼン環を有する置換基を有するベンゼン環を、環 Q^1 は置換基を有していてもよいベンゼン環を、 R は水素原子または置換基を示す。)で表される化合物。

化合物 (I-2) の中でも、環 P^1 が、式： $R^1 - E^1 -$ (R^1 はハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルキル基、
 15 ヒドロキシー $C_1 - 6$ アルキル基、カルボキシー $C_1 - 6$ アルキルカルボニルアミノ $C_1 - 6$ アルキル基、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 6$ アルコキシ基、 $C_6 - 14$ アリール基、 $C_6 - 14$ アリールオキシ基および $C_7 - 18$ アラルキルオキシ基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル基または
 20 インダニル基を、 E^1 は結合手またはスペーサー (好ましくは $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-N(CH_3)CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ または $-CH=CH-$)を示す)で表される置換基を有し、さらに $C_1 - 6$ アルキル基で置換されていてもよいベンゼン環；

環 Q^1 が $C_1 - 6$ アルキル基を有していてもよいベンゼン環；かつ

R が水素原子である化合物が好ましい。

25 化合物 (I-2) としては、式



(式中、 R^2 は1ないし2個の置換基を有するフェニル基を、 E^2 は結合手、酸素原子、または置換されていてもよいメチレンを、環 P^2 は置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基およびハロゲン原子から選ばれる置換基をさらに有していてもよいベンゼン環を、 R^3 および R^4 は独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を示す。)で表される化合物も好ましい。

化合物 (I-2A) の中でも、

R²が1) ハロゲン原子；ヒドロキシ基；アミノ基；炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環基（例、フリル、ピリジル、チエニル）（該複素環基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6アルキル基、モノー又はジ- C₁ - 6アルキルアミノ基、モノー又はジ- C₆ - 14アリールアミノ基、C₃ - 8シクロアルキル基、C₁ - 6アルコキシ基、C₁ - 6アルコキシカルボニル基、C₁ - 6アルキルチオ基、C₁ - 6アルキルスルフィニル基、C₁ - 6アルキルスルホニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、モノーC₁ - 6アルキルカルバモイル基、ジ- C₁ - 6アルキルカルバモイル基、モノー又はジ- C₆ - 14アリールカルバモイル基などで置換されていてもよい）；モノー又はジ- C₁ - 6アルキルアミノ基；モノー又はジ- C₆ - 14アリールアミノ基；C₃ - 8シクロアルキル基；ハロゲン化されていてもよいC₁ - 6アルコキシ基；C₁ - 6アルコキシカルボニル基；C₁ - 6アルキルチオ基；C₁ - 6アルキルスルフィニル基；C₁ - 6アルキルスルホニル基；エステル化されていてもよいカルボキシ基；カルバモイル基；チオカルバモイル基；モノーC₁ - 6アルキルカルバモイル基；ジ- C₁ - 6アルキルカルバモイル基；モノー又はジ- C

- 6 - 1 4 アリール-カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル）；モノ-又はジ-（炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1又は2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環）-カルバモイル基（例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル）；カルボキシル基で置換されていてもよいC₁-₆アルキル-カルボニルアミノ基；から選ばれる1ないし5個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁-₆アルキル基またはC₁-₆アルコキシ基、および2) ハロゲン原子から選ばれる1ないし2個の置換基を有するフェニル基；

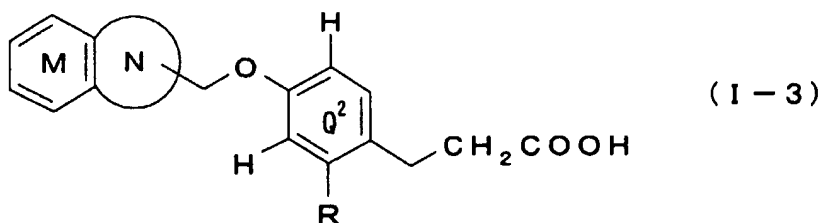
E²が結合手、酸素原子またはメチレン；

環P²がベンゼン環；かつ

R³およびR⁴が独立して、水素原子、ハロゲン原子、C₁-₆アルキル基またはC₁-₆アルコキシ基；である化合物が好ましい。

- 15 化合物（I-3）

式



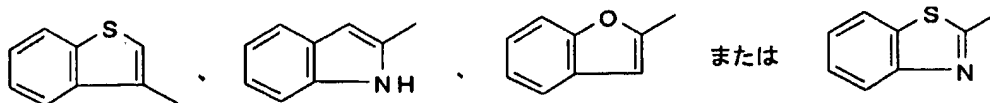
- 〔式中、環Mは置換基を有していてもよいベンゼン環を、環Nは置換基を有していてもよい5員複素環を、環Q²は置換基を有していてもよいベンゼン環を、Rは水素原子または置換基を示す。〕で表される化合物。

化合物（I-3）の中でも、部分構造式



が、ハロゲン原子および置換されていてもよいC₁-₆アルキル基（好ましくは、ハロゲン化されていてもよいC₁-₆アルキル基）から選ばれる置換基をそれぞ

れ有していてもよい、

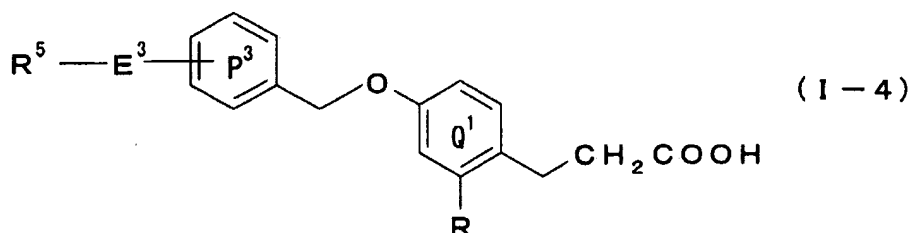


環 Q^2 がベンゼン環；かつ

Rが水素原子である化合物が好ましい。

5 化合物 (I-4)

式



(式中、 R^5 は置換基を有していてもよいチアゾリル基を、 E^3 は結合手またはスペーサーを、環 P^3 および環 Q^1 は独立して置換基を有していてもよいベンゼン環を、

10 Rは水素原子または置換基を示す。)で表される化合物。

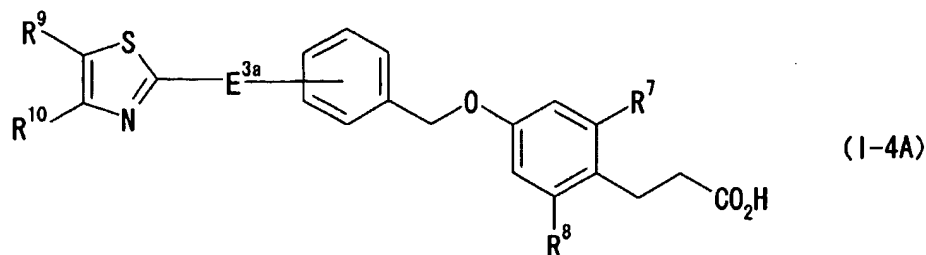
化合物 (I-4) の中でも、 R^5 が C_{6-14} アリール基 (好ましくはフェニル) および C_{1-6} アルキル基から選ばれる1ないし2個の置換基を有していてもよいチアゾリル基 (好ましくは2-チアゾリル基) ；

15 E^3 が $-N(R^6)-(CH_2)_m-$ または $-S-(CH_2)_m-$ (R^6 は水素原子または C_{1-6} アルキル基を、mは0ないし3の整数を示す) ；

環 P^3 および環 Q^1 がベンゼン環；かつ

Rが水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基である化合物が好ましい。

化合物 (I-4) としては、式



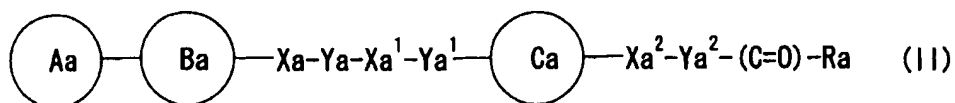
(式中、 E^{3a} は $-N(R^{11})-CH_2-$ 、 $-CH(R^{11})-O-$ または $-CH(R^{11})-CH_2-$ (R^{11} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す) を、 R^7 および R^8 は独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基を、 R^9 および R^{10} は独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基および C_3-8 シクロアルキル基 (好ましくはシクロヘキシル) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよく、部分的に飽和されていてもよい C_{6-14} アリール基 (好ましくはフェニル、テトラヒドロナフチル)) または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくはエステル化されていてもよいカルボキシル (好ましくはカルボキシル) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基) を示すか、 R^9 および R^{10} は結合して環 (好ましくはベンゼン環と縮合していてもよい C_3-10 シクロアルケン (好ましくはシクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン)) を形成する) で表される化合物も好ましい。

化合物 (I) の好適な具体例としては、

- 15 4-([2', 6'-ジメチル-1, 1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸;
(R)-4-[(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]ベンゼンプロパン酸;
4-[[3-[(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ]フェニル]メトキシ]ベンゼン
プロパン酸;
3-[4-[(2', 6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2-フルオロフェニル]プロ
20 ピオン酸;
3-[4-[[4-[[4, 5-ジヒドロナフト[1, 2-d][1, 3]チアゾール-2-イル(プロピル)アミ
ノ]メチル]ベンジル]オキシ]フェニル]プロピオン酸;
3-[4-[[4-(2, 6-ジメチルベンジル)ベンジル]オキシ]フェニル]プロパン酸;
3-{4-[(4-{[イソプロピル(4-フェニル-1, 3-チアゾール-2-イル)アミノ]メチル}ベ
25 ンジル)オキシ]フェニル}プロパン酸;
3-(4-((4-((2-フェノキシプロピル)アミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)
プロパン酸;
3-(4-((4-((ジベンジルアミノ)メチル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸;
3-(4-((4-((2-イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-3-イルエチル)(フェニル)アミノ)メチ

ル)ベンジル)オキシ)フェニル)プロパン酸が挙げられる。

(2) W003/099793に記載された式：



[式中、環Aaは1ないし3個の置換基を有していてもよい環を；

- 5 環Baは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい1,2-アゾール環を；
 Xa、Xa¹およびXa²は独立して、結合手、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-CO-、-CS-、-CRa¹(ORa²)-、-NRa³-、-CONRa³-または-NRa³CO- (Ra¹は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、Ra²は水素原子または水酸基の保護基を、Ra³は水素原子、置換
 10 されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す)を；

Yaは炭素数1ないし20の2価の脂肪族炭化水素残基を；

Ya¹およびYa²は独立して、結合手または炭素数1ないし20の2価の脂肪族炭化水素残基を；

環Caは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい単環式芳香環を；

- 15 Raは-ORa⁴ (Ra⁴は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)または-NRa⁵Ra⁶ (Ra⁵およびRa⁶は独立して、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、あるいはRa⁵およびRa⁶が隣接する窒素原子とともに置換されていてもよい複素環を形成する)を示す。]で表される化合物(以下、化合物(II)と略記することが
 20 ある)もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

化合物(II)の塩およびプロドラッグとしては、それぞれ前記した化合物(I)の塩およびプロドラッグと同様のものが挙げられる。

化合物(II)の中でも、環Aaが

- 1) ハロゲン原子；
- 25 2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基；
- 3) C₆₋₁₄アリール基(好ましくはフェニル)；
- 4) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基；
- 5) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基；

- 6) ニトロ基 ;
- 7) シアノ基 ;
- 8) C_{2-10} アルカノイル基または C_{1-10} アルキルスルホニル基で置換されていてもよいアミノ基 (好ましくはアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、メチルスルホニルアミノ) ; などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、
- 5 C_{6-14} 芳香族炭化水素 (好ましくはベンゼン)、5 または 6 員芳香族複素環 (好ましくはピリジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサジアゾール、チアジアゾール) または C_{3-12} 脂環式炭化水素 (好ましくはシクロペンタン) ;
- 10 環 B a が C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{7-13} アラルキルオキシ基 (好ましくはベンジルオキシ)、ヒドロキシ基、 C_{6-14} アリール基 (好ましくはフェニル)、 C_{3-10} シクロアルキル基 (好ましくはシクロヘキシル) などから選ばれる 1 ないし 3 個 (好ましくは 1 または 2 個) の置換基をそれぞれ有していてもよいピラゾールまたはイソオキサゾール (好ましくはピラゾール) ;
- 15 X a、X a¹ および X a² が独立して結合手または -O- ;
- Y a が C_{1-6} アルキレンまたは C_{2-6} アルケニレン ;
- Y a¹ が結合手 ;
- Y a² が結合手、 C_{1-6} アルキレンまたは C_{2-6} アルケニレン ;
- 環 C a が
- 20 1) ハロゲン原子 ;
- 2) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 ;
- 3) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基 (好ましくはフェニル) ;
- 4) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 ;
- 25 5) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基 ;
- 6) ヒドロキシ基 ;
- 7) C_{7-13} アラルキルオキシ基 (好ましくはベンジルオキシ) ;
- 8) シアノ基 ;
- 9) C_{3-10} シクロアルキル基 (好ましくはシクロヘキシル) ; などから選ばれる 1

ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、ベンゼンまたは5または6員単環式芳香族複素環（好ましくはピラゾール）；かつ

R_a が $-OR_{a'}$ ($R_{a'}$ は好ましくは水素原子または C_{1-6} アルキル基) である化合物が好ましい。

5 化合物 (II) の好適な具体例としては、

3-[1-フェニル-3-(4-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-
イソオキサゾリル]ブトキシ)-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオン酸；

2-[3-(3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]
-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェノキシ]-2-メチルプロピオン

10 酸；

3-[2-エトキシ-4-(3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)
-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]プロピオ
ン酸；

3-[3-(3-[3-エトキシ-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]
15 -1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)-1-フェニル-1H-ピラゾール
-5-イル]プロピオン酸；

[1-フェニル-3-(4-{3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)
-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}ブトキシ)-1H-ピ
ラゾール-4-イル]酢酸；

20 [2-(3-{3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリ
ジル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)-3-メトキシフェニル]酢
酸；

[2-(3-{3-(1-エチルプロピル)-1-[5-(トリフルオロメチル)
-2-ピリジル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)-3-メトキシ
25 フェニル]酢酸；

(2-[3-[1-(5-クロロ-2-ピリジル)-3-(1-エチルプロピル)-1
H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ]-3-メトキシフェニル)酢酸；

[3-エチル-2-(3-[3-イソプロピル-1-[6-(トリフルオロメチル)
ピリダジンを3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ)フェニル]酢

酸；

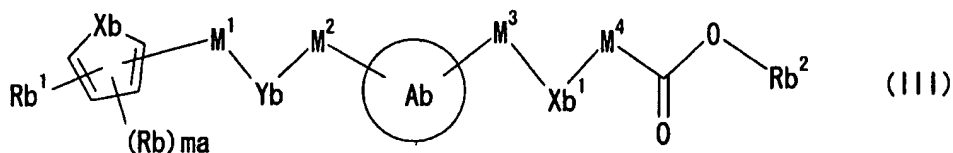
[2-(3-{3-イソプロピル-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)-3-メトキシフェニル]酢酸；

- 5 [3-(3-{3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸；

- [1-エチル-5-(3-{3-イソプロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸；
- 10 [1-エチル-5-(3-{3-プロピル-1-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸；

- (2-{3-[1-(5-ブromo-2-ピリジニル)-3-(1-エチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロポキシ}-3-メトキシフェニル)酢酸；
- 15 [2-(3-{3-tert-ブチル-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリダジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}プロポキシ)-3-メチルフェニル]酢酸が挙げられる。

(3) WO2004/022551に記載された式：



- [式中、R bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、m aは0、1または2を示し、m aが2である場合、各R bは同一または異なってもよく、R b²は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、R b¹は置換されていてもよい芳香族基を示し、環A bは置換されていてもよい単環性芳香環または置換されていてもよい2環性芳香族縮合環を示し、X bは酸素原子または硫黄原子を示し、X b¹は結合手、酸素原子または-S (O)m b- (m bは0、1または2を示す)を示し、Y bは結合手、酸素原子、
- 25

- S(O)_{m c}—、—C(=O)—N(R^{b 3})—または—N(R^{b 3})—C(=O)—
 (R^{b 3}は、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていても
 よい複素環基を示し、m cは、0、1または2を示す)を示し、M¹、M²および
 M³は、それぞれ独立して、結合手または置換されていてもよい2価の脂肪族炭化
 5 水素基を示し、M⁴は置換されていてもよい2価の脂肪族炭化水素基を示す。]で
 表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

化合物(III)の塩およびプロドラッグとしては、それぞれ前記した化合物
 (I)の塩およびプロドラッグと同様のものが挙げられる。

- 化合物(III)の中でも、R^bがそれぞれ置換されていてもよいアルキル基、ア
 10 リール基またはシクロアルキル基(好ましくは、1ないし3個のハロゲン原子ま
 たはヒドロキシで置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基；1ないし3個のハロゲ
 ン原子で置換されていてもよいフェニル基；またはC₃₋₁₀シクロアルキル基)；

m aが0または1；

R^{b 2}が水素原子；

- 15 R^{b 1}が置換されていてもよいフェニル基(好ましくは、1)ハロゲン原子；
 2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基；およ
 び3) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基か
 ら選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいフェニル基)；

- 20 環A^bがそれぞれ置換されていてもよいベンゼン環またはチアゾール環(好ま
 しくは、C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルコキシから選ばれる1ないし2個の置換基
 をそれぞれ有していてもよい、ベンゼン環またはチアゾール環)；

X^bが酸素原子；

X^{b 1}が結合手、酸素原子または—S(O)_{m b}— (m bは0、1または2を示
 す)；

- 25 Y^bが酸素原子または—C(=O)—N(R^{b 3})— (R^{b 3}は、水素原子、アル
 キル基(好ましくはC₁₋₁₀アルキル基)またはアラルキル基(好ましくはC₇₋₁₃ア
 ラルキル基)を示し、炭素原子はM¹と、窒素原子はM²と結合する)；

M¹、M²およびM³が、独立して、結合手またはアルキレン(好ましくはC₁₋₆ア
 ルキレン)；かつ

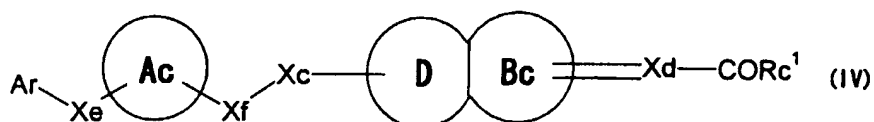
M⁴がアルキレン（好ましくはC₁₋₆アルキレン）である化合物が好ましい。

(4) W002/057783にGPR40リガンドとして記載された以下の脂肪酸。

trans-レチノイン酸(retinoic acid)、cis-4, 7, 10, 13, 16, 19-ドコサヘキサエン酸(docosaehaenoic acid)、パルミチン酸(palmitic acid)、ペンタデカン酸(pentadecanoic acid)、エライジン酸(elaidic acid)、ペトロセリン酸(petroselinic acid)、ヘプタデカン酸(heptadecanoic acid)、トリデカン酸(tridecanoic acid)、ラウリン酸(lauric acid)、アラキドン酸(arachidonic acid)、リノレン酸(linolenic acid)、パルミトレイン酸(palmitoleic acid)、カプリン酸(capric acid)、ミリスチン酸(myristic acid)、ステアリン酸(stearic acid)、ウンデカン酸(undecanoic acid)などから選ばれる飽和または不飽和のC₆₋₂₃脂肪酸。

(5) W002/057783、W02004/041266などに記載された「GPR40アゴニストのスクリーニング方法」により得られる化合物。

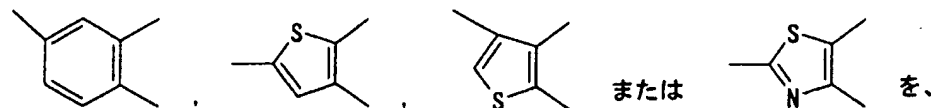
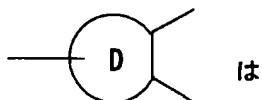
(6) W02004/106276に記載された式：



15

[式中、Arは置換されていてもよい環状基を、
環Acはさらに置換されていてもよい環（但し、該環はチアゾール、オキサゾール、イミダゾールおよびピラゾールでない）を、
XeおよびXfは独立して、結合手または主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサーを、
XcはO、S、SOまたはSO₂を、

20



環Bcは5ないし7員環を、

Xdは結合手、CHまたはCH₂を、

.....は、Xdが結合手またはCH₂であるとき単結合を、XdがCHであるとき二重結合を、

Rc¹は置換されていてもよいヒドロキシ基を示す。

ただし、

- 5 (i) 環Acがベンゼンであるとき、Arで示される環状基はキノリニル基でなく、
 - (ii) 環Bcが5ないし7員芳香環であるとき、環Acで示される環はチオフェンまたはフランでなく、
 - (iii) 環Bcがベンゼンであるとき、環Acで示される環は5員芳香族複素環でなく、
 - (iv) 環Bcがシクロヘキサンであるとき、Xdは結合手でない。]
- 10 もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

化合物 (IV) の塩およびプロドラッグとしては、それぞれ前記した化合物 (I) の塩およびプロドラッグと同様のものが挙げられる。

化合物 (IV) のなかでも、

- Arが、ハロゲン原子；シアノ基；ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル
- 15 基；C₆₋₁₄アリール基；ヒドロキシ基；C₃₋₈シクロアルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₁₀アルコキシ基；複素環オキシ基（好ましくはテトラヒドロピラニルオキシ）；C₇₋₁₆アラルキルオキシ基；カルボキシル基；C₁₋₆アルキル-カルボニル基；C₆₋₁₄アリール-カルボニル基；などから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基（好ましくはC₆₋₁₄アリール基；さらに好ましくはフェニル）；
- 20

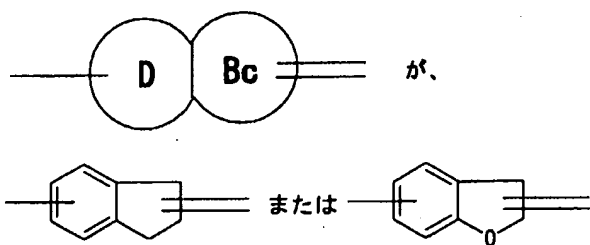
- 環Acが、ハロゲン原子、C₇₋₁₆アラルキル基、C₆₋₁₄アリール基、C₁₋₁₀アルコキシ基、C₇₋₁₆アラルキルオキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい芳香環（好ましくは、ベンゼン、フラン、チオフェン、オキサジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリミジン、ベンズイミダゾール、インドール）；
- 25

Xeが、結合手；-O-；-S-；-CH₂-；-CO-；-CH₂O-；-CH₂S-；N原子上にC₁₋₆アルキル基およびC₇₋₁₆アラルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい-CH₂NH-；-OCH₂-；-SCH₂-；N原子上

に C_{1-6} アルキル基および C_{7-16} アラルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい $-NH-CH_2-$ ； $-CH_2CH_2O-$ ； $-CH_2CH_2S-$ ；またはN原子上に C_{1-6} アルキル基および C_{7-16} アラルキル基から選ばれる置換基を有していてもよい $-CH_2-NH-CO-$ ；

- 5 Xfが、 $-CH_2-$ ； $-CH_2CH_2-$ ； $-CO-CH_2-$ ； $-CH_2CH_2CH_2-$ ； $-O-CH_2CH_2-$ ； $-S-CH_2CH_2-$ ； $-O-CH_2CH_2CH_2-$ ； $-S-CH_2CH_2CH_2-$ ；またはN原子上に C_{3-8} シクロアルキル基および C_{7-16} アラルキル基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよい $-NH-CH_2CH_2-$ または $-CH_2-NH-CH_2CH_2-$ ；

- 10 Xcが0；



Xdが CH_2 ；かつ

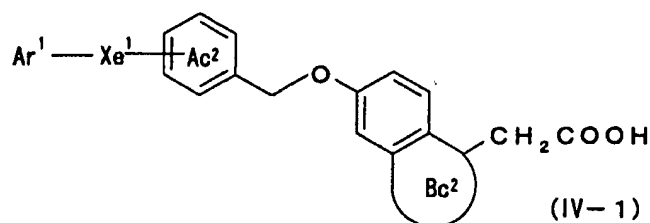
Rc¹がヒドロキシ基または C_{1-6} アルコキシ基；である化合物が好ましい。

化合物 (IV) の好適な例としては、以下の化合物 (IV-1) 及び (IV-2) も

- 15 挙げられる。

化合物 (IV-1)

式



[式中、Ar¹は置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよいイン

- 20 ダニル基を、

Xe¹は結合手または主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサーを、

環Ac²はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、

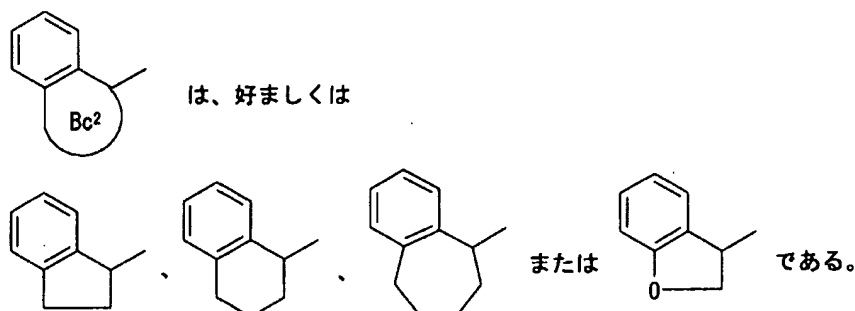
環Bc²は5ないし7員環を示す。] で表される化合物。

- ここで、Ar¹は、好ましくはハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル基、カルボキシ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ-C₁₋₆アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、C₆₋₁₄アリール基、C₆₋₁₄アリールオキシ基およびC₇₋₁₆アラルキルオキシ基から選ばれる置換基をそれぞれ有していてもよいフェニル基またはインダニル基である。

Xe¹は、好ましくは結合手、-O-、-CH₂-O-、-CO-、-CONH-、-N(CH₃)CH₂-、-S-CH₂-または-CH=CH-である。

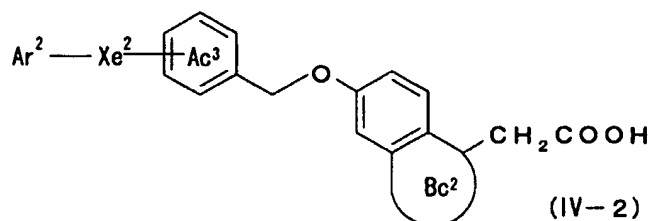
- 10 環Ac²は、好ましくはさらにC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよいベンゼン環である。

式 (IV-1) および後述の式 (IV-2) において、



化合物 (IV-2)

- 15 式



- [式中、Ar²は置換されていてもよいチアゾリル基を、Xe²は結合手または主鎖の原子数が1ないし5個のスペーサーを、環Ac³はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、
- 20 環Bc²は5ないし7員環を示す。] で表される化合物。

ここで、Ar²は、好ましくはC₆₋₁₄アリール基およびC₁₋₆アルキル基から選ば

れる置換基を有していてもよいチアゾリル基である。

Xe^2 は、好ましくは $-N(R^{12})-(CH_2)_{md}-$ または $-S-(CH_2)_{md}-$ (R^{12} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を、 md は0ないし3の整数を示す) である。

5 環 Ac^3 は、好ましくはベンゼン環である。

化合物 (IV) の好適な具体例としては、

{6-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル}酢酸；

8-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-カルボン酸；

10 {5-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル}酢酸；

{6-[(2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸；

15 {6-[[3-(2-メチル-1-ナフチル)ベンジル]オキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸；

[6-((4-[(2-フェニル-1H-インドール-1-イル)メチル]ベンジル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸；

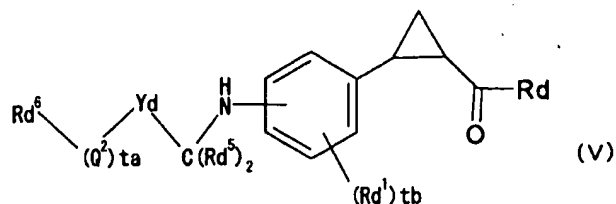
20 {6-[[4'-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸；

{6-[[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸；

{6-[[4'-(2-エトキシエトキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸カルシウム；

25 {6-[[6-(ベンジルオキシ)-2',6'-ジメチルビフェニル-3-イル]メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル}酢酸が挙げられる。

(7) W02005/051890に記載された式：



[式中、tbは0、1、2、3または4を；

Rd¹はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ニトロ、シアノまたは
-NR⁷Rd⁸ (Rd⁷およびRd⁸は独立してHまたはアルキルを示す) を；

- 5 Rdは-OHまたは-NR^{d2}Rd³ (Rd²およびRd³は独立してHまたは-(Q¹)^{tc}-Rd⁴ (tcは0、1または2を； Q¹はアルキレンを； Rd⁴はアルキル、ハロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、アルコキシまたはアリアルオキシを示す) を；

Rd⁵は独立してHまたはアルキルを；

- 10 Ydはそれぞれ置換されていてもよいアリアルまたはヘテロアリアルを；

taは0または1を；

Q²は-NR^{d5}、-O-、-S-、-O(CH₂)^{td}-または-CH₂- (tdは1、2または3を示す) を；

Rd⁶はそれぞれ置換されていてもよいアリアルまたはヘテロアリアルを示す] で表

- 15 される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

化合物(V)の塩およびプロドラッグとしては、それぞれ前記した化合物(I)の塩およびプロドラッグと同様のものが挙げられる。

化合物(V)のなかでも、

- 20 tbが0； Rdが-OH； Rd⁵がH； YdがC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲンまたはC₁₋₆ハロアルキルで置換されていてもよいフェニル；またはYdがC₁₋₆アルキル、アリアルまたはヘテロアリアルで置換されていてもよいチアゾリル； taが0または1(好ましくは1)； Q²が-O-； かつRd⁶がハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシまたはC₁₋₆ハロアルキルで置換されていてもよいフェニルである化合物が好ましい。

- 25 本発明のスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤は、GPR40アゴニストをそのまま、または薬理学的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物とした後に、

哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル）に投与することができる。

本発明の剤中のGPR40アゴニストの含量は、GPR40アゴニストの種類、製剤の大きさなどによって異なるが、例えば1～90重量%、好ましくは5～80重量%である。

前記した薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

- 5 懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

- 15 緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

- 20 抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

- 着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ、黄色三二酸化鉄）などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

本発明の剤の剤形としては、例えば錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トロー

チ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、
5 静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、外用剤（例、経鼻投与製剤、
経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、点滴
剤、点眼剤、経肺剤（吸入剤）等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口
10 的あるいは非経口的に安全に投与できる。また、これらの製剤は、速放性製剤ま
たは徐放性製剤などの放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセルなど）であっ
てもよい。これら製剤の中でも、利便性あるいはコンプライアンスに優れる経口
剤が好ましい。

・本発明の剤は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の
10 方法等により製造することができる。

本明細書中、「スルフォニルウレア 2 次無効糖尿病」における「スルフォニル
ウレア 2 次無効」とは、「膵 β 細胞の ATP 感受性 K^+ チャンネル（以下、 K_{ATP} チャンネル
と略記することがある）を構成するスルフォニルウレア受容体 1（SUR1）に結合
15 して K_{ATP} チャンネルを閉鎖し、細胞膜に脱分極を生じさせることにより、膵 β 細胞
からのインスリン分泌を促進する薬剤（例、スルフォニルウレア化合物、速効性
インスリン分泌促進薬）」を連続あるいは長期（例えば 2 週間以上、好ましくは
4 週間以上）投与した場合に十分な血糖低下効果が得られない状態を意味する。

上記スルフォニルウレア化合物としては、スルフォニルウレア骨格を有する化
合物またはその誘導体、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、
20 クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメ
ピリド、グリピザイド、グリブゾールなどが挙げられる。

また、速効性インスリン分泌促進薬としては、スルフォニルウレア骨格を有さ
ないが、スルフォニルウレア化合物と同様に膵 β 細胞からのインスリン分泌を促
進する化合物、例えばレパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニ
25 ドまたはそのカルシウム塩水和物などのグリニド系化合物などが挙げられる。

スルフォニルウレア 2 次無効は、スルフォニルウレア化合物あるいは速効性イン
スリン分泌促進薬のいずれに起因するものであってもよい。

また、「スルフォニルウレア 2 次無効糖尿病」における糖尿病としては、例え
ば 1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠糖尿病、耐糖能不全 [I G T (Impaired

Glucose Tolerance)]、I F G (Impaired Fasting Glucose)、I F G (Impaired Fasting Glycemia)、糖尿病性合併症〔例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害〕などが挙げられる。なかでも、2型糖尿病が好ましい。

さらに、糖尿病とは、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験（75g OGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上のいずれかを示す状態」という日本糖尿病学会、ADA（米国糖尿病学会）及びWHOの判定基準により決定される疾患を意味する。

本明細書中、「スルフォニルウレア2次無効糖尿病」は、好ましくは「スルフォニルウレア化合物または速効性インスリン分泌促進薬を投与後、随時血糖値が200mg/dl未満かつ空腹時（少なくとも8時間以上食事をとっていない状態）血糖値が126mg/dl未満に維持されるが、その後、スルフォニルウレア化合物または速効性インスリン分泌促進薬を最大用量まで増量して投与しても随時血糖値が200mg/dl以上あるいは空腹時血糖値が126mg/dl以上である状態」を意味する。

本発明のスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤は、スルフォニルウレア化合物や速効性インスリン分泌促進薬ではインスリン分泌効果が得られず、したがって十分な血糖低下効果が得られない糖尿病患者においても、優れたインスリン分泌効果および血糖低下効果を奏する。

本発明の剤の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患などによっても異なるが、例えば成人の糖尿病患者に経口投与する場合、活性成分であるGPR40アゴニストを通常1回量として約0.01~100mg/kg体重、好ましくは0.05~30mg/kg体重、さらに好ましくは0.1~10mg/kg体重であり、この量を1日1回~2回投与することが望ましい。

本発明の剤は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、

抗肥満剤、利尿剤、抗血栓剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。この際、本発明の剤と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明の剤と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2
5 種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の剤と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与
10 対象がヒトである場合、本発明の剤の活性成分であるGPR40アゴニスト1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いればよい。

前記糖尿病治療剤としては、例えばインスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；
15 インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、レグリキサ
(Reglixane) (JTT-501)、ネトグリタゾン (Netoglitazone) (MCC-555)、リボグリタ
ゾン (Rivoglitazone) (CS-011)、FK-614、ラガグリタザール (Ragaglitazar) (NN-
20 622)、テサグリタザール (Tesaglitazar) (AZ-242)、ムラグリタザール
(Muraglitazar) (BMS-298585)、EML-16336、W099/58510に記載の化合物（例えば
(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)
ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、W001/38325に記載の化合物、エ
ダグリタゾン (Edaglitazone) (BM-13-1258)、MBX-102、ナベグリタザール
25 (Naveglitazar) (LY-519818)、MX-6054、LY-510929、バラグリタゾン
(Balaglitazone) (NN-2344)、T-131またはその塩、THR-0921等）、PPAR γ アゴニ
スト、PPAR γ アンタゴニスト、PPAR γ/α デュアルアゴニスト、 α -グルコシダーゼ
阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート）、
ビグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンまたはそれら

- の塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩））、GLP-1受容体アゴニスト〔例、GLP-1、NN-2211、AC-2993（exendin-4）、BIM-51077、Aib（8,35）hGLP-1（7,37）NH₂〕、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド）、フォスフォチロシンフォスファターゼ阻害剤（例、パナジン酸ナトリウム）、ジペプチジルペプチダーゼI/V阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、ヴィルダグリブチン（Vildagliptin）（LAF-237）、P93/01、TS-021、MK-0431、サクサグリブチン（Saxagliptin）（BMS-477118）等）、 β 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤、ソマトスタチン受容体アゴニスト）、SGLT（sodium-glucose cotransporter）阻害剤（例、T-1095）、 11β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-3498等）、アジボネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬（例、AS-2868等）、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬（W001/25228、W003/42204、W098/44921、W098/45285、W099/22735記載の化合物等）、グルコキナーゼ活性化薬（例、Ro-28-1675）、JNK阻害薬、GSK3 β 阻害薬等が挙げられる。

- 糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、CT-112）、神経栄養因子およびその増加薬（例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例えば4-（4-クロロフェニル）-2-（2-メチル-1-イミダゾリル）-5-[3-（2-メチルフェノキシ）プロピル]オキサゾールなど））、神経再生促進薬（例、Y-128）、PKC阻害剤（例、ルボキシスタウリンメシレート（ruboxistaurin mesylate；LY-333531））、AGE阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウムプロマイド（ALT766）、EXO-226）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸）、脳血管拡張剤（例、チアブリド、メキシレチン）、ソマトスタチン受容体作動薬（例、BIM23190）、アポトーシスシグナルレギュレーティングキナーゼ-1（ASK-1）阻害薬が挙げられる。

抗高脂血症剤としては、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物

(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩(例、ナトリウム塩、カルシウム塩))、スクアレン合成酵素阻害剤(例、W097/10224に記載の化合物、例えばN-[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸など)、フィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート)、ACAT阻害剤(例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe))、陰イオン交換樹脂(例、コレスチラミン)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤(例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol))、イコサペント酸エチル、植物ステロール(例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(γ -oryzanol))等が挙げられる。

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル)、アンジオテンシンII拮抗剤(例、カンデサルタン、シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、1-[[2'-(2, 5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸等)、カルシウム拮抗剤(例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン)、カリウムチャンネル開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121)、クロニジン等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス; MCH受容体拮抗薬(例、SB-568849; SNAP-7941; W001/82925およびW001/87834に含まれる化合物等); ニューロペプチドY拮抗薬(例、CP-422935等); カンナビノイド受容体拮抗薬(例、SR-141716、SR-147778等); グレリン拮抗薬; 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、BVT-3498等)等)、隣リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット、ATL-962)、 β 3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140)、

ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子））、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849）等が挙げられる。

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリウムテレン）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド）、クロルベンゼン
5 スルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド）、ア
10 ソセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド
等が挙げられる。

抗血栓剤としては、例えばヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)）、ワルファリン（例、ワ
ルファリンカリウム）、抗トロンビン薬（例、アルガトロバン(aragatroban)）、
15 血栓溶解薬（例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテ
プラーゼ(alteplase)、ナテプラーゼ(nateplase)、モンテプラーゼ(montepulse)、
パミテプラーゼ(pamiteplase)）、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン
(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エ
チル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート
20 (sarpogrelate hydrochloride)）等が挙げられる。

併用薬剤は、好ましくはインスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、 α -グル
コシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤等である。

本発明は、さらに、「GPR40アゴニストを含有してなる、スルフォニルウレア受
容体1結合性化合物（例、スルフォニルウレア化合物、速効性インスリン分泌促
25 進薬）の刺激により閉鎖不能となったATP感受性 K^+ チャネルの閉鎖剤」に関する。

ここで、GPR40アゴニスト、スルフォニルウレア化合物および速効性インスリン
分泌促進薬としては、前記と同様のものが挙げられる。

上記した閉鎖剤は、GPR40アゴニストを用いて、前記スルフォニルウレア2次無
効糖尿病治療剤と同様に製造し、使用することができる。該閉鎖剤は、具体的に

はスルフォニルウレア 2 次無効糖尿病治療剤として有用である。

本発明は、以下の実施例および実験例によって、さらに詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

- 5 以下の実施例および実験例において、4-([2',6'-ジメチル-1,1'-ビフェニル]-3-イルメトキシ)ベンゼンプロパン酸を化合物 A と略記する。

実施例 1

- 化合物 A (150mg)、乳糖 (1184mg)、コーンスターチ (360mg)、HPC-L (商品名、日本曹達 (株) 製) (60mg)、カルボキシメチルセルロースカルシウム (商品名: ECG 505、五徳薬品 (株) 製) (60mg)、結晶セルロース (商品名: アビセル、旭化成工業 (株) 製) (172mg) およびステアリン酸マグネシウム (14mg) を乳鉢で混合する。得られる混合物のうち 200mg を油圧ポンプ式プレス機 (理研精機製) を用いて打錠し、直径 8mm の錠剤を得る。
- 10

実験例 1

- 15 [N-STZ-1.5 ラットの作製法]

生後 1.5 日の雄性 WKY ラットにストレプトゾシン (STZ) (120mg/kg 体重) を投与し、2 型糖尿病モデルである N-STZ-1.5 ラットを作製した。

- N-STZ-1.5 ラット (雄性、18 匹) にグリベンクラミド (10mg/kg 体重/日) を 4 週間連日経口投与して、1 週間休薬してから再度グリベンクラミド (10mg/kg 体重/日) を 2 週間連日経口投与して、スルフォニルウレア 2 次無効 2 型糖尿病モデルとした後、ラットを A~C 群の 3 群 (各 6 匹) に分け、A 群 (対照群) には 0.5% メチルセルロース懸濁液を、B 群にはグリベンクラミド (10mg/kg 体重) を、C 群には化合物 A (10mg/kg 体重) をそれぞれ経口投与した。
- 20

- ついで投与 30 分後に、各ラットに 1g/kg 体重のグルコース液を経口投与し、グルコース液投与前と投与 10、30、60 および 120 分後に、ラット尾静脈から採血し、血漿グルコース値および血漿インスリン値を測定した。
- 25

なお、血漿グルコース値は、L タイプワコー Glu2 (商品名、和光純薬工業株式会社) を用いて酵素法により測定し、血漿インスリン値は、シオノリアインスリンキット (商品名、シオノギ製薬株式会社) を用いてラジオイムノアッセイにより

測定した。

グルコース液投与60分後（糖負荷0～60分後）の血漿グルコース上昇値およびグルコース液投与10分後（糖負荷0～10分後）の血漿インスリン上昇値を、それぞれ〔表1〕および〔表2〕に示す。表中の値は平均値（n=6）を示す。

5 〔表1〕

群	血漿グルコース上昇値(mg/dl)
A群(対照)	181.65
B群(グリベンクラミド)	178.40
10 C群(化合物A)	107.12

〔表2〕

群	血漿インスリン上昇値(μ U/ml)
15 A群(対照)	25.58
B群(グリベンクラミド)	29.37
C群(化合物A)	42.76

〔表1〕に示されるように、スルフォニルウレア2次無効2型糖尿病ラットに
20 グリベンクラミド（スルフォニルウレア化合物）を投与しても、血漿グルコース
低下効果は得られなかったが、化合物A（GPR40アゴニスト）を投与した場合には、
優れた血漿グルコース低下効果が得られた。

また、〔表2〕に示されるように、スルフォニルウレア2次無効2型糖尿病ラ
ットにグリベンクラミド（スルフォニルウレア化合物）を投与しても、血漿イン
25 スリン上昇効果はほとんど得られなかったが、化合物A（GPR40アゴニスト）を投
与した場合には、優れた血漿インスリン上昇効果が得られた。

産業上の利用可能性

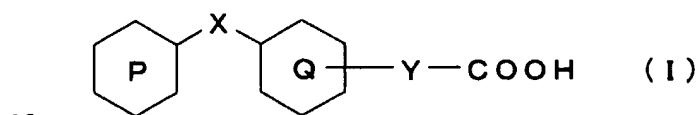
本発明のスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤は、スルフォニルウレア化
合物や速効性インスリン分泌促進薬ではインスリン分泌効果が得られず、したが
30 って十分な血糖低下効果が得られない糖尿病患者においても、優れたインスリン

分泌効果および血糖低下効果を奏する。

本出願は、日本で出願された特願 2 0 0 4 - 2 1 8 7 3 6 を基礎としており、その内容は本明細書に包含されるものである。

請求の範囲

1. GPR40アゴニストを含有してなるスルフォニルウレア 2 次無効糖尿病治療剤。
2. スルフォニルウレア 2 次無効がスルフォニルウレア化合物に起因する請求項 1 記載の剤。
- 5 3. スルフォニルウレア 2 次無効が速効性インスリン分泌促進薬に起因する請求項 1 記載の剤。
4. GPR40アゴニストが芳香環およびカチオンを放出する基を含有する化合物である請求項 1 記載の剤。
5. GPR40アゴニストが式：



- 〔式中、環 P は置換基を有していてもよい芳香環を、環 Q は ---Y---COOH 以外にさらに置換基を有していてもよい芳香環を、X および Y は独立してスペーサーを示す〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグである請求項 1 記載の剤。
- 15 6. スルフォニルウレア 2 次無効糖尿病治療剤の製造のための、GPR40アゴニストの使用。
 7. 哺乳動物に対して、GPR40アゴニストの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるスルフォニルウレア 2 次無効糖尿病の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/013995

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/192, A61P3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/192, A61P3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (STN), Caplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), JMEDPlus (JOIS), JSTPlus (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	FANGHANEL Guillermo, Metformin's Effects on Glucose and Lipid Metabolism in Patients with Secondary Failure to Sulfonylureas, Diabetes Care, 1996, Vol.19, No.11, pages 1185 to 1189	1-6
Y	Nobuhisa UEMURA, "Sulfonyl Nyosozai no 2-ji Muko Shorei ni Okeru Thiazolidine Yudotai no Yuyosei", The Journal of the Japan Diabetic Society, 2001, Vol.44, No.3, page 256	1-6
Y	Yutaka SEINO, "Sui β Saibo ATP Kanjusei K+ Channel to Sulfonylurea Receptor no Kino Kyoseki no Kaiseki, Oyobi Atarashii Sayo Kijo ni yoru Keiko Tonyobyoyaku no Kaihatsu", Research papers of the Suzuken Memorial Foundation 1999, 2001, Vol.18, pages 147 to 149	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 September, 2005 (09.09.05)Date of mailing of the international search report
27 September, 2005 (27.09.05)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/013995

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TRISCHITTA Vincenzo, Comparison of Combined Therapies in Treatment of Secondary Failure to Glyburide, Diabetes Care, 1992, Vol.15, No.4, pages 539 to 542	1-6
Y	Kentaro YAMADA, "Keiko Ketto Kokayaku no Tsukaiwake to Heiyo", Tonyobyogaku no Shinpo, 2002, Vol.36, pages 292 to 296	1-6
Y	Kazuro MIMURA, "2-gata Tonyobyo Kanja no Sulfonylurea-zai 2-ji Mukorei ni Taisuru Sockkogata Shokugo Ketto Kokazai (Nateglinide) no Shiyo Keiken", The Japanese journal of constitutional medicine, 2001, Vol.63, No.1-2, page 52	1-6
Y	Junko SUGA, "SU-zai ni 2-ji Muko to Kangae rareru 2-gata Tonyobyo Kanja ni Okeru Chosokkogata Insulin Bupitsu Sokushinzai nateglinide(Na) no Koka", The Journal of the Japan Diabetic Society, 2000, Vol.43, Suppl.1, page S-120	1-6
Y	WO 2004/41266 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 21 May, 2004 (21.05.04), Claims 1 to 38 & WO 2004/106276 A1 & JP 2005-15461 A	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/013995

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 7 is relevant to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and diagnostic methods.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/013995

<Subject of search>

Claims 1 to 6 relate to a remedy for diabetes with secondary sulfonylurea failure which comprises as the active ingredient a compound defined by a desired property "a GPR40 agonist". Although claims 1 to 6 involve any compounds having such a property or compounds represented by the formula (I), it appears that only small part of the claimed compounds are disclosed in the meaning within PCT Article 5 and thus these claims are not supported by the disclosure in the description in the meaning within PCT Article 6.

Even though the common technical knowledge at the point of the application is taken into consideration, the scope of compounds having the property as "a GPR40 agonist" cannot be specified. Thus, claims 1 to 6 do not comply with the requirement of clearness in the meaning within PCT Article 6 too.

Such being the case, the search was made on the relationship between "a GPR40 agonist" and a remedy for diabetes with secondary sulfonylurea failure and the rational scope based on the statement in EXAMPLES.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ A61K45/00, 31/192, A61P3/10, 43/00			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ A61K45/00, 31/192, A61P3/10, 43/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2005年 日本国実用新案登録公報 1996-2005年 日本国登録実用新案公報 1994-2005年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) BIOSIS(STN), Caplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), JMEDPlus(JOIS), JSTPlus(JOIS)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
Y	FANGHANEL Guillermo, Metformin's Effects on Glucose and Lipid Metabolism in Patients with Secondary Failure to Sulfonylureas, Diabetes Care, 1996, Vol.19, No.11, Pages 1185-1189	1-6	
Y	植村 信久, スルフォニル尿素剤の2次無効症例におけるチアゾリジン誘導体の有用性, 糖尿病, 2001, Vol.44, No.3, Pages 256	1-6	
Y	清野 裕, 膵β細胞ATP感受性K+チャネルとスルフォニルウレアレセプターの機能協関の解析, および新しい作用機序による経口	1-6	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 09.09.2005		国際調査報告の発送日 27.9.2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 榎本 佳予子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 3229

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	糖尿病薬の開発, 医科学応用研究財団研究報告 1999, 2001, Vol. 18, Pages 147-149	
Y	TRISCHITTA Vincenzo, Comparison of Combined Therapies in Treatment of Secondary Failure to Glyburide, Diabetes Care, 1992, Vol. 15, No. 4, Pages 539-542	1-6
Y	山田 研太郎, 経口血糖降下薬の使い分けと併用, 糖尿病学の進歩, 2002, Vol. 36, Pages 292-296	1-6
Y	三村 和郎, 2型糖尿病患者のスルフォニルウレア剤2次無効例に対する速効型食後血糖降下剤 (ナテグリニド) の使用経験, 日本体質学雑誌, 2001, Vol. 63, No. 1-2, Pages 52	1-6
Y	菅 順子, SU剤に2次無効と考えられる2型糖尿病患者における超速効型インスリン分泌促進剤 nateglinide (Na) の効果, 糖尿病, 2000, Vol. 43, Suppl. 1, Pages S-120	1-6
Y	WO 2004/41266 A1 (武田薬品工業株式会社) 2004.05.21, 請求項 1-38 & WO 2004/106276 A1 & JP 2005-15461 A	1-6

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 7 は、人の身体の手術又は治療による処置及び診断方法に該当するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

請求の範囲1-6は、「GPR40アゴニスト」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とするスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤に関するものである。そして、請求の範囲1-6は、そのような性質を有するあらゆる化合物又は式(I)で表される化合物を包含するものであるが、PCT第5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT第6条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

また、「GPR40アゴニスト」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲1-6は、PCT第6条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、「GPR40アゴニスト」とスルフォニルウレア2次無効糖尿病治療剤との関係について、及び、実施例の記載に基づいた合理的な範囲について行った。